

BIOCHEMICKÝ SCREENING FAJČENIA – MOŽNOSTI A KLINICKÝ VÝZNAM

MUDr. Rudolf GAŠKO, Mgr. Vladimír DANDÁR
Oddelenie klinických laboratórií Vojenskej nemocnice, Košice
(náčelník: MUDr. R. Gaško)

Tabák je na základe dnes platných poznatkov považovaný za drogu a fajčenie tabaku za drogovú závislosť s mnohostrannými nepriaznivými účinkami na organizmus.

Význam boja proti fajčeniu vo vojenskom zdravotníctve je minimálne dvojaký. Prvým dôvodom je primárna prevencia kardiovaskulárnych a onkologických ochorení znižovaním ich rizikových faktorov s tým, že efekt sa prejaví až v dosť ďalekej budúcnosti. Druhým je znižovanie akútnej chorobnosti u vojakov v aktívnej službe, predovšetkým vojakov základnej služby. Blake a spol. (3) sledovali mladých vojenských regrútov rozdelených na fajčiarov a nefajčiarov, ktorí podstúpili výcvik v prijímači. Fajčiari mali v sledovanom období jednoznačne vyšší počet akútnych infekcií horných dýchacích ciest.

Fajčiarske návyky bežne zisťujeme anamnesticky. Je to jasne nedokonalý spôsob, ovplyvnený subjektivitou probanda a zároveň nič nehovoriaci o pasívnom fajčení. Je preto snaha objektivizovať údaje o fajčení pomocou biochemických markerov. Na ilustráciu ich významu uvedieme závery štúdie (27), v ktorej bolo použité stanovenie tiokyanátov pri sledovaní pacientov s aterosklerosou obliterans dolných končatín, $n = 225$. Z nich prehlásilo 96 % mužov a 70 % žien, že fajčia. Stanovením tiokyanátov sa dokázalo, že v čase mesiaca pred vyšetrením fajčila šestina pacientov, ktorí prehlásili, že sú nefajčiari, a polovica fajčiarov fajčila viac, než sami priznali.

Škodlivosť fajčenia spočíva v prenášaní spalných produktov tabakového listia tabakovým dymom dýchacími cestami do organizmu fajčiara, kde tieto produkty rôznymi, t. č. známymi aj neznámymi mechanizmami, spôsobujú a/alebo podporujú rozvoj rôznorodých patologických dejov. Rozsiahle epidemiologické štúdie (napr. 13, 28) ukázali, že na úseku kardiovaskulárnych chorôb fajčenie má úzky vzťah k vývoju ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu a vzniku náhlej smrti. Fajčenie podporuje vývoj aterosklerózy (patogenéza cestou ovplyvnenia metabolizmu cholesterolu popísaná v práci 8), zvyšuje agregáciu trombocytov, spôsobuje fajčiarsku kardiomyopatiu (1, 9). Podporuje spastické a obliteračné nemoci periférnych ciev (2).

Fajčenie je hlavným rizikovým faktorom rozvoja bronchogónneho karcinómu, chronickej bronchitídy (24) a pľúcneho emfyzému (2). Podporuje vznik karcinómov močového mechúra, obličiek, slinivky brušnej a vznik peptického vredu (4). Sú dôkazy o mnohostranných nepriaznivých účinkoch na ženský organizmus (16), v gravidite na plod, o negatívnom vplyve pasívneho fajčenia na zdravotný stav novorodencov a kojencov (3).

Škodlivé účinky fajčenia závisia od dĺžky a intenzity fajčenia a mnohé sú reverzibilné. Z tohto hľadiska má významnú úlohu prerušenie fajčenia. Z viacerých dobre dokumentovaných štúdií možno citovať napr. nálezy retrospektívnej štúdie amerických autorov (28) - z vyše

4000 fajčiarov s angiograficky dokázanou stenózou koronárnych artérií 2600 pokračovalo vo fajčení, 1500 prestalo fajčiť. Po piatich rokoch bola zistená mortalita 22 % u fajčiarov, 15 % u tých, ktorí fajčiť prestali. Ešte výraznejšie rozdiely sú v úmrťi na srdcový infarkt - 7,9 % voči 4,4 %.

Sledovanie a meranie účinku fajčenia na ľudský organizmus umožňujú biochemické markery, z ktorých hlavné sú: hodnoty karboxyhemoglobínu (COHb) v krvi a oxidu uhľovitého v exspirovanom vzduchu; nikotín a jeho hlavný metabolit kotinín v sére, slinách a moči; N-nitrozoprolín v moči; tiokyanát (SCN) v sére, slinách a moči; tioéter v moči (4, 11, 14, 20). Biologické polčasy týchto markerov sú nasledovné: nikotín 1-4 hodiny (2), kotinín 36 hodín (11), COHb 2-4 hodiny (11, 20), SCN 12-14 dní (11, 20). Pre účely epidemiologických štúdií vyhovuje najlepšie SCN s najdlhším biologickým polčasom. Oproti tomu kombinácia SCN s COHb vyhovuje optimálne ako marker v individuálnych prípadoch (11), aj keď voči tomuto názoru sú aj výhrady (19, 20). Nikotín, ako pre tabak špecifická látka, a kotinín sa využívajú hlavne vo výskume a experimentálnych prácach (22). Pre rutinnú prax sa neosvedčili jednak pre krátky biologický polčas, jednak pre náročné metódy stanovenia (plynová chromatografia, rádioimunoanalýza).

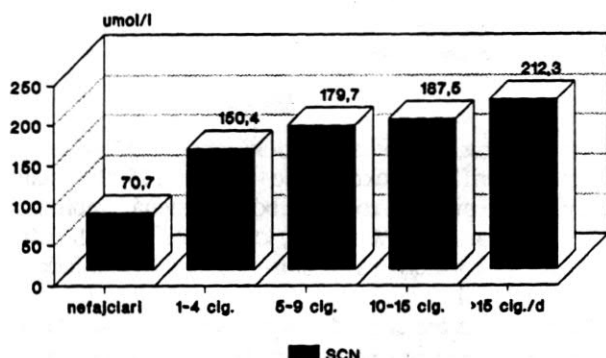
Nikotín, kotinín a SCN sú stanovované nielen v krvnej plazme, resp. sére, ale aj v moči (14), slinách (10, 14), v materskom mlieku (26). Aj v nich boli zistené rozdiely medzi fajčiarimi a nefajčiarimi, ale výhoda netraumatického odberu materiálu nebola vyvážená dostatočne signifikantnými rozdielmi. Korelácia SCN v plazme voči SCN v slinách u fajčiarov $r = 0,40$ (10). Opodstatnenie majú tieto vyšetrenia v prípadoch obtiažneho odberu krvi, napr. u kojencov.

Na stanovenie SCN bolo popísaných viacero metodík a veľa odvodených modifikácií - podrobný prehľad metodík v lit. 15. Fotometrické metódy, nenáročné na prístrojovú techniku, chemikálie a prevedenie a dostatočne reprodukovateľné sú dôvodom všeobecného rozšírenia stanovenia SCN ako markera fajčenia.

Naše skúsenosti so stanovením SCN sú zhrnuté v stĺpcovom grafe 1 a v histograme 2. Hodnoty SCN úzko korelujú s počtom vyfajčených cigariet až do 15 cigariet/deň, ďalšie zvyšovanie počtu cigariet sa neprejaví zvýšením SCN. Tabuľka 1 udáva pre porovnanie literárny prehľad priemerných hodnôt a smerodajných odchýliek SCN namieraných rôznymi autormi. Ako vidno, nie sú pohlavné rozdiely. Existujú dosť veľké rozdiely v namieraných priemerných hodnotách u fajčiarov i nefajčiarov medzi jednotlivými prácami. Na príčine sú zrejme nasledovné faktory:

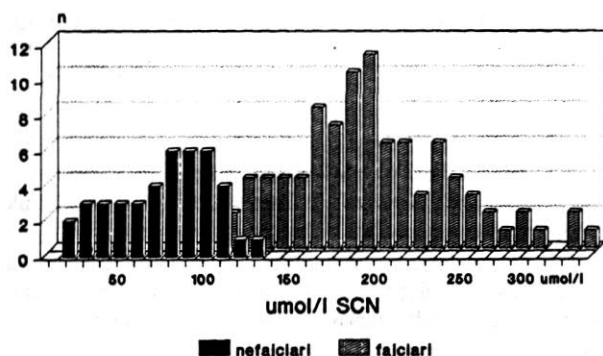
- Rôzne metodiky: boli porovnávané metódy Pettigrew - Butts, korelačný koeficient $r = 0,99$, pričom ale Butts dáva systematicky o 10 % vyššie hodnoty (5). Na druhej strane autori Saloojee a Jarvis boli členmi jednej pracovnej

Priemerne hodnoty SCN fajc./nefajc.



Graf 1

Frekvencny histogram SCN



Graf 2

skupiny, vyšetrovali v dvoch štúdiách tou istou metódou, rozdiely sú značené (14, 20). To isté platí o prácach Hilla a Halleyho (10, 11) a Scheuermannu (21).

- Obtiažna kontrola pravdivosti údajov poskytnutých probandami: vedomé zamlčanie fajčiarskych údajov aj neuvedené údaje o pasívnom fajčení môžu ovplyvňovať skupinu nefajčiarov.

- Vplyvy variácie hladín v priebehu roka a vplyvy diétnych zvyklostí: v dôsledku potravinových zvyklostí je "pozadie" SCN vyššie zhruba o 10 $\mu\text{mol/l}$ v zimných mesiacoch oproti ročnému minimu na jar a v skorom lete (5, 30).

- Potravinové interferencie: existuje zhruba 200 druhov rastlín (26) obsahujúcich kyanogénne glykozidy, prekursor SCN v metabolizme. Z nich samozrejme zložkou potravy je iba niekoľko. Podľa množstva konzumovaných potravín a obsahu SCN sú v našom zemišnom pásme najvýznamnejšie (6, 17) mlieko, syry a predovšetkým hlávková kapusta. Sezónne kolísanie priemerných hodnôt je zapríčinené diétnymi zvykmi v rôznych ročných obdobiach.

- Liekové interferencie: v prehľadoch (8, 25) je uvedených 200 liečiv, v ktorých chemickej štruktúre je skupina SCN, ktoré teda môžu teoreticky ovplyvniť SCN v sére. Z bežnejších sú to niektoré antituberkulotiká, tyreostatiká,

cytostatiká a vitamín B₁. Ďalej treba priradiť liečivá, ktoré sa metabolizujú na skupinu SCN - prakticky anti-hypertenzívum Nipride (29).

Tabuľka 1

Hodnoty SCN u fajčiarov a nefajčiarov - literárny prehľad

Metóda	Autor, štát	Nefajčiari			Fajčiari		
		n	x	s	n	x	s
Aldridge (fotom.)	Saloojee, 1982 Veľká Británia	79	40,2	16,6	360	133,8	45,5
Aldridge (fotom.)	Jarvis, 1984 Veľká Británia	100	50,8		94	122,9	
Butts (fotom.)	Haley, 1983 USA	18	57,0	22,0	12	157,0	34,0
Butts (fotom.)	Hill, 1983 USA				450	144,0	2,8
Butts (fotom.)	Pechacek, 1985 USA	1197	43,3	27,6	1196	145,3	52,2
Butts (fotom.)	Holeček, 1985 Československo	262	63,9	23,8	111	148,1	38,4
Pettigrew (fotom.)	Foss, 1986 Nórsko	M 6212 Ž 7908	33,9 33,5	14,0 14,2	+934 +283	83,4 96,3	26,9 26,0
(plyn. chrom.)	Richmond, 1986 Austrália	198	33,0	15,0	132	114,0	47,0
Butts (fotom.)	Grakovič, 1987 ZSSR	53	53,3	3,0	154	141,8	5,1
Butts (fotom.)	Scheuermann, NSR 1991a	M 230 Ž 425	67,0 60,0	29,9 33,9	369 281	133,0 127,0	50,7 48,2
Butts (fotom.)	Scheuermann, NSR 1991b	M 451 Ž 1065	49,0 46,0	22,5 27,6	798 484	124,0 118,0	47,6 51,0
Butts (fotom.)	Gaško, 1988 Československo	42	70,7	25,8	78	188,5	50,1

fotom. = fotometrická metóda

plyn. chrom. = plynová chromatografia

+ = fajčiari nad 20 cig./deň

Z uvedeného vyplýva potreba vytvorenia vlastných referenčných hodnôt pre každé laboratórium.

Pasívne fajčenie má rovnako nepriaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém ako aktívne (23). Boli skúmané hladiny SCN aj u pasívnych fajčiakov (14). SCN nemajú schopnosť jednoznačne odlíšiť pasívnych fajčiakov od nefajčiakov, pretože väčšine prípadov ich hodnoty varírujú na hranici medzi fajčiarmi a nefajčiarmi. Počas dlhodobějších hospitalizácií však odpadá reálna pravdepodobnosť expozície pasívnemu fajčeniu, preto v týchto podmienkach sú hodnoty SCN dostatočne špecifické.

Záverom zhrnieme: Zložitost' problému tabakizmu spočíva v tom, že argumenty v boji proti fajčeniu sú najmä z oblasti racionálnej, ale motivácia k fajčeniu je prevážne vo sfére emocionálnej. Pre zefektívnenie boja proti fajčeniu je vhodné objektivizovať mieru fajčenia biochemickými markermi. Dôležitým je predovšetkým psychologický efekt dôkazu o fajčení "čierne na bielom". Z markerov sa za dostatočne spoľahlivé a prevedením nenáročné považuje stanovenie SCN. Využitie je v zdra-

votnej osvete, zvlášť vojakov základnej služby, a ako pomocné vyšetrenie pri liečbe stavov, kde je absolútne alebo relatívne fajčenie zakázané: pri vazodilatačnej liečbe periférnych ciev, pri liečbe peptického vredu, ICHS, chronickej bronchitídy, TBC pľúc, liečbe kortikoidmi.

Súhrn

Pre zefektívnenie boja proti fajčeniu je vhodné objektivizovať mieru fajčenia biochemickými markermi. Dôležitým je predovšetkým psychologický efekt dôkazu o fajčení "čierne na bielom". Z markerov sa za dostatočne spoľahlivé a prevedením nenáročné považuje stanovenie tiokyanátov SCN. Využitie je v zdravotnej osvete, zvlášť vojakov základnej služby, a ako pomocné vyšetrenie pri liečbe stavov, kde je absolútne alebo relatívne fajčenie zakázané.

V návrhu zdravotného poriadku Vojenskej nemocenskej poisťovne je odsek, v ktorom sa píše, že poisťovníka zníži základnú sadzbu povinného poistného až o 10 % tomu poistenecovi, ktorý preukáže zdravý životný štýl. Z tohto pohľadu sa stanovenie SCN stáva ideálnym skríningovým markerom fajčenia, ktorý je možno metodicky unifikovať a zároveň zabezpečiť spoľahlivosť a medzilaboratórnu zrovnateľnosť výsledkov (32), a odporúčame ho VZP do pozornosti.

Literatúra

- BADA, V. et al.: Vplyv fajčenia na kardiovaskulárny systém. *Lek. Obzor*, 34, 1985, č. 1, s. 9-13.
- BENOWITZ, N. L.: Clinical pharmacology of nicotine. *Ann. Rev. Med.*, 37, 1986, s. 21-32.
- BLAKE, H. G. et al.: Cigarette smoking and upper respiratory infection among recruits in basic combat training. *Ann. int. Med.*, 109, 1988, č. 3, s. 198-202.
- FLETCHER, D. R. - SHULKES, A. - HARDY, K. J.: The effect of cigarette smoking on gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow in man. *Aust. N. Z. J. Med.*, 15, 1985, s. 417-420.
- FOOS, O. P. - LUND - LARSEN, P. G.: Serum thiocyanate and smoking: interpretation of serum thiocyanate levels observed in a large health study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 46, 1986, s. 245 až 251.
- GAŠKO, R.: Biochemický skríning fajčenia. [Práca k atestácii II. stupňa]. Bratislava 1988. 37 s. Katedra klinickej biochémie ILF.
- GRAKOVIČ, A. A.: Úroveň tiocyanátu v syrovotke krvi ako kritérium kontroly za intenzivnosť kúrenia. *Gig. Sanit.*, 1987, č. 1, s. 41-43.
- GRISK, A. et al.: Pharmakologie und Toxikologie anorganischen Thiocyanate, s. 46-73. In: Weuffen, W.: Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rodanide). 1. vyd. Berlín, Verlag Volk und Gesundheit 1982. 482 s.
- GVOZDÁK, J. et al.: Fajčiarska kardiomyopatia. *Vnitř. Lék.*, 30, 1984, č. 7, s. 649-654.
- HALEY, N. J. - AXELROD, C. M. - TILTON, K. A.: Validation of self-reported smoking behavior: biochemical analyses of cotinine and thiocyanate. *Am. J. Publ. Health*, 73, 1983, č. 10, s. 1204-1207.
- HILL, P. - HALEY, N. J. - WYDER, E. L.: Cigarette smoking: carboxyhemoglobin, plasma nicotine, cotinine and thiocyanate vs self-reported smoking data and cardiovascular disease. *J. Chron. Dis.*, 36, 1983, č. 6, s. 439-449.
- HOLEČEK, V.: Stanovení thiocynátů v séru u kuřáků. *Abstrakta BIOLAB 1985*, Jihlava 1985, s. 23.
- HOLME, I. et al.: The Oslo study: diet and antismoking advice. Additional results from a 5-year primary preventive trial in middle-aged men. *Prev. Med.*, 14, 1985, s. 279-292.
- JARVIS, M. et al.: Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking. *J. Epid. Comm. Health*, 38, 1984, č. 4, s. 335-339.
- JESS, G. - MICHAJLOVSKIJ, N. - WEUFFEN, W.: Qualitativer und quantitativer Nachweis in biologischen Materialien, s. 159-181. In: *ibidem cit.* 8.
- McKINLAY, S. M. - BIFANO, N. L. - McKINLAY, J. B.: Smoking and the age at menopause in woman. *Ann. int. Med.*, 103, 1985, č. 3, s. 350-355.
- MICHAJLOVSKIJ, N. et al.: Vorkommen in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln, s. 110-122. In: *ibidem cit.* 8.
- PARSCAU, L. de - FIELDING, CH. J.: Abnormal plasma cholesterol metabolism in cigarette smokers. *Metabolism*, 35, 1986, č. 11, s. 1070-1073.
- RICHMOND, R. - WEBSTER, I.: Blood cotinine, carboxyhaemoglobin, and thiocyanate concentrations and cigarette consumption. *Brit. Med. J.*, 293, 1986, s. 1280.
- SALOOJEE, Y. et al.: Carboxyhaemoglobin and plasma thiocyanate: complementary indicators of smoking behaviour? *Thorax*, 37, 1982, s. 521-525.
- SCHEUERMANN, W. et al.: Blood thiocyanate levels and self-reported smoking habits compared in two large cardiovascular population studies. *Cor et Vasa*, 33, 1991, č. 2, s. 150-161.
- SCHEPPER, P. J. de et al.: Kinetics of cotinine after oral and intravenous administration to man. *Eur. J. Pharmacol.*, 31, 1987, s. 583-588.
- STEENLAND, K.: Passive smoking and the risk of heart disease. *J. Am. Med. Ass.*, 267, 1992, č. 1, s. 94-99.
- ŠIMEČEK, C. et al.: Hodnocení výzkumu kouření při vzniku chronické bronchitidy po vyloučení jiných podpůrných faktorů. *Stud. pneumol. phthisiol. czechoslov.*, 46, 1986, č. 3, s. 168-170.
- TEUBNER, H.: Tabellarische Zusammenstellung von Arzneimitteln mit den Strukturelementen -SCN- bzw. -NCS-, s. 318-355. In: *ibidem cit.* 8.
- MIDDLESWORTH, L. van: Potential metabolic significance of blood thiocyanate. *Endocrinologia Experimentalis*, 20, 1986, č. 1, s. 17-22.
- VASLI, L. R. - FOOS, O. P.: Serumthiocyanate, smoking habits and smoking cessation trial in patients with peripheral atherosclerosis. *Scand. J. Lab. Invest.*, 47, 1987, s. 399-403.
- VLIETSTRA, R. E. et al.: Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the Cass registry. *J. Am. Med. Ass.*, 255, 1986, č. 8, s. 1023-1027.
- VLKOVÁ, L. - PALÍČKA, V.: Prolongovaná terapie Nipridem a sérové hladiny thiocyanátů. In: *Zborník I. dni mladých klinických biochemiků*. Hradec Králové 1986. s. 40.
- WEUFFEN, W.: Vorkommen bei mensch und Thier, s. 123-158. In: *ibidem cit.* 8.
- YUE, C.: Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in elderly childhood. *Brit. Med. J.*, 1986, respiratory illness in elderly childhood. *Brit. Med. J.*, 1986, č. 6542, s. 303-305.
- GRAFNETTER, D.: Lipidové referenční centrum SZO v IKEM. Referenční hodnoty a data z let 1982-1991. *Biochem. clin. bohemoslov.*, 20, 1991, č. 5/6, s. 433-442.

Klíčové slová: Fajčenie tabaku; Biochemické markery; Tiokyanáty; Klinický význam.